

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-511257

(43) 公表日 平成9年(1997)11月11日

| (51) Int.Cl. <sup>8</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号  | F I                         |
|---------------------------|-------|---------|-----------------------------|
| A 6 1 K 31/44             | A C J | 9454-4C | A 6 1 K 31/44               |
| 9/50                      | A D Z | 7329-4C | 9/50                        |
| 31/415                    | A C L | 9454-4C | 31/415                      |
| 47/30                     |       | 7433-4C | 47/30                       |
| C 0 7 D 401/12            | 2 3 5 | 9159-4C | C 0 7 D 401/12              |
|                           |       |         | 2 3 5                       |
|                           |       |         | 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 14 頁) |

(21) 出願番号 特願平8-523278  
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996)1月26日  
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)10月1日  
 (86) 国際出願番号 P C T / E S 9 6 / 0 0 0 1 3  
 (87) 国際公開番号 W O 9 6 / 2 3 5 0 0  
 (87) 国際公開日 平成8年(1996)8月8日  
 (31) 優先権主張番号 P 9 5 0 0 1 8 1  
 (32) 優先日 1995年2月1日  
 (33) 優先権主張国 スペイン (E S)

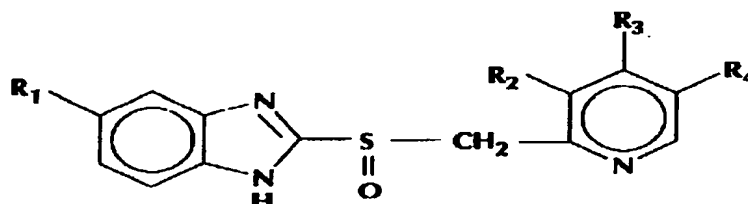
(71) 出願人 エステベ・キミカ・エス・エー  
 スペイン国、イー - 08024 パルセ  
 ロナ、アベニダ・マレ・デ・デュ・デ・  
 モントセラット 12  
 (72) 発明者 バレスター・ローデス、モントセラット  
 スペイン国、イー - 08023 パルセ  
 ロナ、カッレ・マルケス・デ・サンタ・  
 アナ 14  
 (72) 発明者 バン・ポーベン、マリヌス  
 スペイン国、イー - 08391 ティア  
 ナ、アベニダ・11・デ・セティムブレ  
 22ビー  
 (74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸不安定性ベンズイミダゾールを含有する新規安定型ガレニック製剤、及びその製造方法

## (57) 【要約】

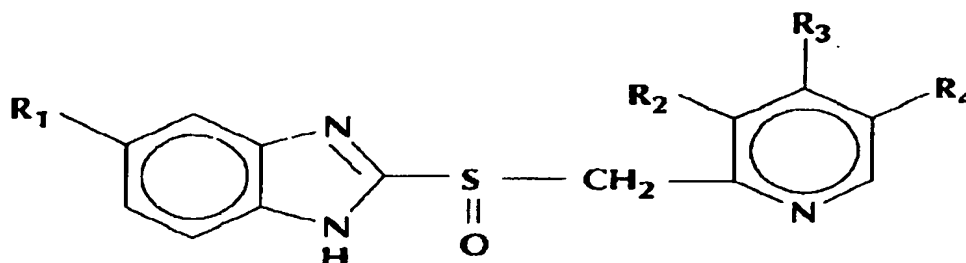
酸不安定性ベンズイミダゾール化合物を含む新規の安定型ガレニック製剤、及びその製造方法。新規の安定型経口薬学製剤は、不活性の核を、式Iの酸不安定性ベンズイミダゾール化合物、及び水溶性ポリマーを含有する第

1層、水溶性ポリマー、タルク、及び顔料からなる第二分離層、ならびに、ポリマー、可塑剤、及びタルクを含有する最終腸溶コーティングで覆うことにより調製される。式I



## 【特許請求の範囲】

## 1. 式I



(式中、R<sub>1</sub>は水素、メトキシ、またはジフルオロメトキシ、R<sub>2</sub>はメチル、またはメトキシ、R<sub>3</sub>はメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、または3-メトキシプロポキシ、R<sub>4</sub>は水素またはメチル) で示される酸不安定性ベンズイミダゾール化合物を含有する安定な経口的薬学調剤であって、該調剤は

(a) 不活性なコア、前記酸不安定性ベンズイミダゾール化合物、不活性の水性ポリマー、及び非アルカリ反応性の薬学的許容性賦形剤により形成される核、

(b) 水溶性ポリマー、及びその他の薬学的許容性賦形剤により形成され、該核上に配置された不活性なコーティング、及び

(c) 前記コーティング上に配置され、腸溶コーティングを包含する外層、を具備した薬学調剤。

2. 前記水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはヒドロキシプロピルセルロースを含有する請求項1に記載の調剤。

3. 前記腸溶コーティングが、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステルの共重合体の様な胃抵抗性ポリマー、クエン酸トリエチルの様な可塑剤、及び薬学的許容性賦形剤を含有する、請求項1に記載の調剤。

4. 活性成分として式Iの酸不安定性ベンズイミダゾール化合物を含有する安定な経口的薬学調剤を製造するための方法であって、

前記酸不安定性ベンズイミダゾール化合物と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースを含有する不活性の水溶性ポリマーと、非

アルカリ反応性薬学的許容性賦形剤とを含有した層で覆われた不活性コアにより

形成された核を調製する工程と、

水溶性ポリマーで形成され、更にヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース、及びその他の薬学的許容性賦形剤を含有する、不活性な層で該核をコーティングする工程と、

最後に該コーティングを、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステルの共重合体の様な胃抵抗性ポリマーと、クエン酸トリエチルの様な可塑剤と、薬学的許容性賦形剤を含有する、腸溶コーティングでコーティングする工程と、を具備する方法。

5. 請求項1に記載の安定な経口的薬学調剤を含有するカプセル又は錠剤の形態のガレニック調剤。

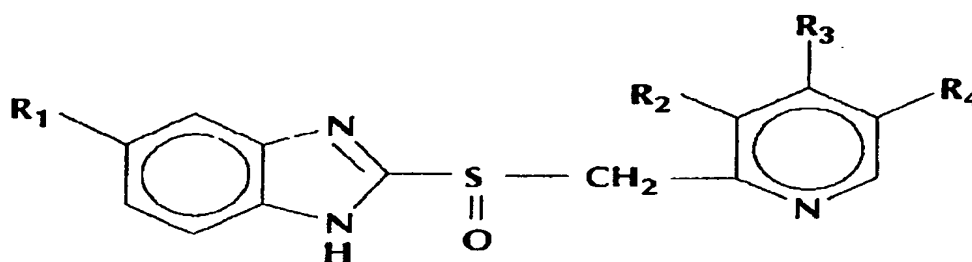
## 【発明の詳細な説明】

酸不安定性ベンズイミダゾールを含有する  
新規安定型ガレニック製剤、及びその製造方法

## 発明の分野

本発明は、式Iの2 [(2-ピリジル) メチルスルフィニル] ベンズイミダゾール誘導体（以後ベンズイミダゾール化合物と表記する）を含む、経口投与のための新規の安定型調剤に関する。

式I：



ここで、 $R_1$ は水素、メトキシ、またはジフルオロメトキシ； $R_2$ はメチルまたはメトキシ； $R_3$ はメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、または3-メトキシプロポキシ； $R_4$ は水素、またはメチルである。

本発明はまた、このような調剤を製造する方法、及び胃腸器系の疾患の治療方法に関する。

## 発明の背景

上記したベンズイミダゾール化合物は、胃及び十二指腸における潰瘍、胃食道逆流疾患、重度の糜爛性食道炎、ゾリンガー-エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群の治療ならびにH-ピロリの根絶に対して非常に効果的な薬剤である。しかしながら、これらの化合物は安定性に乏しいことがよく知られている。これらの化合物は、固体の状態では熱、湿気、及び光に対して感受性があり、また水溶液または懸濁液中

ではpHが下がるにつれて安定性が低くなる。これらの化合物の分解は、酸性反応化合物により触媒される。

酸不安定性化合物を含む薬学調剤は、活性成分と外側の酸性腸溶コーティング

との間の反応（この反応がもし起こると、活性成分の分解、不安定化が起き、その結果として変色が起きる）を避けるためにサブコーティングされなくてはならない。

腸溶コーティングにより生じる分解から薬学調剤を保護するために、バリエーションを用いることは、当該技術分野ではよく知られている。しかしながら、酸性で不安定なベンズイミダゾール化合物に対して、通常の腸溶コーティングを通常の様にして使用することは不可能である。なぜなら、分解が起こり、調剤は時間と共に変色して、活性成分が失われるためである。先行技術では、ベンズイミダゾールをアルカリ性塩の形で含ませるか、またはアルカリ性反応化合物を腸溶コート調剤（マグネシウムの酸化物、水酸化物、もしくは炭酸塩、水酸化アルミニウム、アルミニウム、カルシウム、ナトリウム、もしくはカリウムの炭酸塩、リン酸塩、もしくはクエン酸塩、複合アルミニウム／マグネシウムの化合物、ラウリル硫酸ナトリウム、アミノ酸、N-メチル-D-グルカミン等）内に取り込ませ、上記アルカリ性反応化合物をベンズイミダゾール化合物と共に、核の表面又は中に存在させることで、上記した安定性の問題の一部を回避している（US-A-4,786,505, US-A5,232,706, EP-A-237200, EP-A-124495, US-A-5,385,739, EP-A-519144に記載）。研究者のなかには、アルカリ性反応化合物を第2の分離層の化合物中にも使用して、これらの製剤の安定性を確かにするものもある。US-A-4,786,505の特許はその例1の表1の1番に、上記した様なアルカリ化合物を含有しない製剤を例示し、また表3（I-II番）において、この製剤がかなり安定性のないものであることを示していることに注目されたい。すなわち、活性化合物の安定性（特に固体の投与形態における）を改善する為に、中性型ベンズイミダゾール化合物へアルカリ性物質を結合させることが教示されており、かつ腸溶コーティングが推奨されている。即ち、現在の技術水準では、薬剤の長期間の安定性を確保するためにアルカリ性物質を薬学調剤に加えることが必要となる。

#### 発明の概要

本発明によると式Iのベンズイミダゾール化合物を含有する高安定性の固形調剤が

得られる。この新規ガレニック (galenic) 製剤にはアルカリ反応化合物が含まれていない。よって本発明の腸溶コーティングされた調剤には、アルカリ反応性化合物は存在していない。驚くことに、得られた新規の調剤は、長期間の貯蔵時に、既知の調剤に比べてかなり顕著に増大した安定性を有し、変色と純度の低下を防ぎ、よって薬学的使用により適している。

この新規調剤は、不活性の糖／スターチからなる球状核に対し、式Iのベンズイミダゾール化合物 (活性成分)、水溶性不活性ポリマー、及び非アルカリ反応性賦形剤の混合物を含有する第1層を適用し、次いで水溶性ポリマー及び適合性賦形剤により形成物を形成される第2層を適用することを特徴とする。最後に、第3層として腸溶コーティングを施している。それぞれの層に対して必要なコーティング効率を得るために、核、調製条件、及び賦形剤が選定される。

得られた新規調剤は酸性液への溶解に対して抵抗性であって、胃液の中を通過しても安定であり、小腸の近位部の条件である、中性からアルカリ性の液に対して易溶性である。事実、US 薬局方により酸性抵抗性を調べたところ、2時間後において全ベンズイミダゾールが損なわれておらず、pHを6.8に変化させると30分後には全てのベンズイミダゾールが溶解した (US 薬局方によって試験した)。

#### 発明の詳細な説明

流動床装置で、均一な球状不活性核 (組成はUS 薬局方によった) を、酸不安定性ベンズイミダゾール化合物、ヒドロキシプロピルメチルセルロースや、ヒドロキシプロピルセルロースの様な不活性な水溶性ポリマー及びタルクよりなる第1層でコーティングする。第2層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースの様な不活性な水溶性ポリマー、タルク、及び二酸化チタンの様な顔料、よりなる。第3の腸溶性コーティング層は、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステルの共重合体のような腸溶性コーティングポリマー、クエン酸トリエチルまたは同様の可塑剤、及びタルクからなる。

各層は、水溶液または分散液を使って、通常の流動床コーティング技術により適用する。

活性成分は、すでに市場に出回っている、対応した剤形と同じ方法と、同じ投

薬量により投与することができる。

経口投与のため、最終的な剤形はペレットを含むカプセルまたは錠剤に圧縮されたペレットの形をとることができる。

ベンズイミダゾール化合物の投薬量は、臨床的に示される期間だけ、個々の患者の必要性に応じて、1 から 100 mg/kg/日の範囲である。

本発明は、以下の例で詳しく記載されている。

#### 例 1

3440 gの脱イオン水に、436 gのオメプラゾール（式I:  $R_1 = -OCH_3$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = -OCH_3$ ,  $R_4 = CH_3$ ）、444 gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び118 gのタルクを分散させた。

3010 gの不活性型の均一な、糖／スターチ球（組成はUS薬局方によった）を流動床装置に導入し、前記の分散液を該球に吹き付けた。吹き付け後、第2層を形成させる前に、該球を乾燥させた。

2365 gの脱イオン水に、355 gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、43 gのタルク、43 gの二酸化チタンを分散させて、その水性分散液を前段階でえた当該球に吹き付けた。吹き付け後、該球を、第3層を形成させる前に乾燥させた。

1890 gの脱イオン水に、1950 gのメタクリル酸共重合体（US薬局方による、C型水溶性分散液）、98 gのクエン酸トリエチル、及び98 gのタルクを分散させ、得られた水性分散液を前段階で得られた該球に吹き付けた。この最終的な腸溶コーティングを施した後、該球（ペレット）を乾燥させた。

このようにして得たペレットを、閉じたボール紙繊維製の容器内及び閉じたガラス容器内で閉じたポリエチレン袋に貯蔵し、40℃、75%相対湿度の、いわゆる促進条件においた。同時に、プリロセック（登録商標）（Prilosec®）カプセル（Merck/Astraの商標）より得たペレットを、同様の容器に貯蔵して、同様の条件においた。促進条件下での試験結果を表1、2、3に要約した。これらの表によると、市場ですでに認可されているものよりも、安定性に優れていることが証明されている。

表1

## ペレットの色

|                   | 開始時 | 1ヶ月後 | 3ヶ月後 |
|-------------------|-----|------|------|
| ペレット (I)<br>繊維容器  | A   | A    | D    |
| ペレット (I)<br>ガラス容器 | A   | A    | B    |
| プリロセック<br>繊維容器    | A   | C    | F    |
| プリロセック<br>ガラス容器   | A   | A    | E    |

A：白色      B：ピンクがかった白色      C：かすかな茶色

D：薄い茶色      E：茶色      F：濃い茶色

表2

## オメブラゾールの純度\*

|                   | 開始時   | 1ヶ月後  | 3ヶ月後  |
|-------------------|-------|-------|-------|
| ペレット (I)<br>繊維容器  | 99.5% | 98.8% | 52%   |
| ペレット (I)<br>ガラス容器 | 99.5% | 98.7% | 97.9% |
| プリロセック<br>繊維容器    | 96.1% | 85.2% | 1%    |
| プリロセック<br>ガラス容器   | 96.1% | 96.2% | 1%    |

\*ファーマヨーロッパ4巻、2号、1992年6月に記載の、HPLCにより分析し、直接的領域の割合で示した。



表 3

US溶解試験後のオメプラゾールの回収

|                   | 1ヶ月後  | 3ヶ月後  |
|-------------------|-------|-------|
| ペレット (I)<br>繊維容器  | 96.8% | 9.2%  |
| ペレット (I)<br>ガラス容器 | 99.9% | 73.8% |
| プリロセック<br>繊維容器    | 21.3% | <<1%  |
| プリロセック<br>ガラス容器   | 84.5% | <<1%  |

## 例 2

580gの脱イオン水に75gのランソプラゾール（式I： $R_1=H$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=2$ , 2,2-トリフルオロエトキシ, $R_4=H$ ）、70gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び18.5gのタルクを分散させた。

490gの不活性の均一な糖／スターチ球を流動床装置に入れ、前記の分散を該球に吹き付けた。例1と同様の方法によった工程を続けて、第2層及び第三の腸溶コーティングの吹き付けを行った。これら2つの分散液は、以下の成分を含有している。

第2層：350gの脱イオン水、52gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、7gのタルク、及び7gの二酸化チタン。

腸溶コーティング層：280gの脱イオン水、290gのUSPのメタクリル酸共重合体（C型水性懸濁液）、13gのクエン酸トリエチル、及び13gのタルク。

。

得られたペレットは、安定で、例1のものと同様の特長を示した。

## 生物薬剤学的研究

この研究の目的は、オメプラゾールの新規開発された剤形の生体利用度及び薬理

動態学的特長を、標準的なカプセル剤（プリロセック<sup>®</sup>；20mg）の特長と比較調査することである。

硬質ゼラチンカプセルを、20mgのオメプラゾールに対応した量の、例1の様に調製したオメプラゾールの新規ガレニック剤で満たした。

実験の設計は、24人の健常な男性及び女性の被験者での、単一中心、オープンラベル、ランダム化、2方向クロスオーバー試験とした。

被験者は、処置の前日の午後8時に治療室に来て、薬物摂取後12時間、病院にいた。被験者は、投薬前の夜に標準的な食事をとった。

少なくとも10時間の断食の後で、該薬剤を治療室で200mlの水道水と共に患者に与えた。

血漿中のオメプラゾール濃度は、UV検出を備えた正式な高圧液体クロマトグラフィ法（内部報告番号CPR95-742）によりアッセイした。平均の血漿濃度を表4に示した。

表4

20mgの経口投薬量で、オメプラゾールの新規製剤のカプセル又はプリロセック（Prilosec）のカプセルを投与した後の平均血漿濃度（ng/ml）。

| 時間 (h) | 新規製剤  | プリロセック |
|--------|-------|--------|
| ベースライン | 0.0   | 0.0    |
| 0.5    | 16.4  | 6.3    |
| 1.0    | 103.7 | 105.4  |
| 1.5    | 161.8 | 191.9  |
| 2.0    | 192.0 | 210.1  |
| 2.5    | 165.4 | 168.4  |
| 3.0    | 132.7 | 119.8  |
| 3.5    | 103.8 | 87.6   |
| 4.0    | 81.4  | 63.5   |
| 5.0    | 39.7  | 47.2   |
| 6.0    | 14.9  | 22.0   |
| 7.0    | 8.1   | 9.5    |
| 8.0    | 5.4   | 5.7    |
| 12.0   | 0.0   | 2.3    |

オメプラゾールの薬物動態学の結果は文献に記載されているものに匹敵した（ワイルド エムアイ，マックタビッシュ ディー．オメプラゾール：その薬理学と酸関連疾患における治療的使用、ドラッグス誌1994，48:91-132）。オメプラゾール除去の半減期の算術平均値（SD）は、新規製剤及びプリロセック製剤の経口投与後に対してそれぞれ、0.9（0.4）と1.1（0.7）であった。オメプラゾールの $T_{max}$ 値の算術平均値（SD）は、新規製剤及びプリロセック製剤の経口投与後に対してそれぞれ、2.3（1.0）と2.0（1.1）であった。最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）の幾何平均の対応した値はそれぞれ、249（197）と241（174）ng/mlであり、また $AUC_{0-\infty}$ に対応する値はそれぞれ、434（440）と486（436）ng h/mlであった。

$C_{max}$ とAUCとの幾何平均の比（新規／プリロセック）は両方の場合において1.03

で、これらの値に対しての2-サイド90%信頼区間（CI）（2-side 90% confidence interval）は、そっくり0.80-1.25の区間内にあった。生物学的同等性研究のためのCPMPガイダンスにしたがって、該製剤（新規の製剤及びプリロセック製剤）の生物学的同等性を受け入れることができる（参考文献：医薬製品の効果に関するCPMP専門委員会1991. ガイダンスのための注意書き：生物学的利用能及び生物学的同等性の調査；Schultz HU, Steinijans VW. 生物学的同等性調査における基準のための努力：レビュー；Int. J. Clin Pharmacol. Ther. Toxicol. 1992, 30 (suppl. 1):S1-S6）。

故に、オメプラゾールカプセルを本発明によって調製することで、同量の、微小化した活性化合物を含むプリロセックカプセルと同等の生物学的利用能を有する調剤を得ることが可能である。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 96/00013

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC6 A61K 31/44 A61K 9/50<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
|--|---|--|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC6 A61K<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)   |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| X  | EP 0519365 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK)<br>23.12.92<br>see claims 1-3<br>see examples 1,2<br>see column 3, line 4 - line 9         | 1-5  |
| X  | EP 0519144 A (ILSAN ILAC VE HAMMADELERI SANAYI)<br>23.12.92<br>see claims 1-5<br>see page2, line 39 - line 58<br>see page 3, line 1 - line 26 | 1,2,5  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>21 May 1996 (21.05.96)  |   | Date of mailing of the international search report<br>31 May 1996 (31.05.96) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>OEPN   |   | Authorized officer   |
| Facsimile No.  |   | Telephone No.  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 96/ 00013

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---------------------|---|--|
| EP 519365 A                               | 23.12.92            | AU 1974692 B<br>BG 98286 A<br>CA 2109697 A<br>CN 1067809 A<br>CZ 9302764 A<br>DE 4219390 A<br>WO 9222284 A<br>EP 0589981 A<br>JP 6508118 T<br>NO 934648 A<br>NZ 243147 A<br>SZ 128793 | 12.01.93<br>15.08.94<br>23.12.92<br>13.01.93<br>13.07.94<br>24.12.92<br>23.12.92<br>06.04.94<br>14.09.94<br>16.12.93<br>21.12.95<br>08.06.94 |
| EP 519144 A                               | 23.12.92            | NONE  |  |

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, CZ, DE, DE, DK, DK, EE, EE, FI, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN